

CASOS CLINICOS

Rev. Chil. Pediatr. 56(2): 97-100, 1985

Hiperplasia Suprarrenal de Iniciación Tardía

Dr. Ronald Youlton R.¹; Dra. María Inés Sims D.²

Late-Onset Adrenal Hyperplasia (CAH)

Four female patients, 5 to 15 years of age, with late-onset adrenal hyperplasia are reported. One was referred because of premature pubarche, one because of post menarcheal hirsutism and two because of clitoromegaly. All of them had basal plasma 17 OHP above 2.0 ng/ml that increased over 10 ng/ml after ACTH stimulation. Basal plasma cortisol was normal in the four patients, but three of them showed a blunted response to ACTH. Plasma testosterone and DHEA sulfate were not informative for the diagnosis of this condition.

(Key words: Adrenal Hyperplasia. Congenital. Late-Onset).

La deficiencia de la 21 hidroxilasa (21 OH), impide una adecuada síntesis de cortisol y de aldosterona e induce una producción aumentada de andrógenos¹. Es la causa más frecuente del síndrome de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSRC), que en su forma clásica, se manifiesta desde la época fetal a través de la masculinización de los genitales externos en el sexo femenino². Existen algunas formas clínicas que se caracterizan por ausencia de trastornos hidroelectrolíticos, denominadas formas genitales puras y otras por manifestaciones virilizantes más tardías o atenuadas³⁻⁴. Se presentan cuatro pacientes de sexo femenino con este tipo de iniciación tardía o adquirida del síndrome adrenogenital.

Casos Clínicos

Caso 1.: A.R. consultó a los 7 años de edad por crecimiento acelerado y aparición de vello genital en los últimos dos años. Presentaba vello pubiano de tipo III; sus genitales externos eran normales y no había desarrollo mamario. Su presión arterial era 110/70. La madurez esquelética correspondía a 10 años. Los 17 ketosteroides urinarios fueron 5.7 y 4.8 mg. por 24 hrs., y descendieron a 2.1 y 1.4 mg. por 24 hrs., después de supresión con dexametasona. Con el diagnóstico de HSRC de iniciación tardía, se comenzó tratamiento con prednisona y luego cortisol.

A los 8 1/2 se inició el desarrollo mamario. A los 9 1/2 se apreciaba un lento progreso de su desarrollo puberal, sin signos de virilización. En

ese momento se dudó del diagnóstico establecido y se suspendió el tratamiento. Los 17 ketosteroides urinarios estaban en 4.1 y 3.1 mg. por 24 hrs., fueron considerados dentro del rango normal para su edad y grado de desarrollo, por lo que se dejó sin tratamiento.

A los 11 años su estatura era 159 cms. y su peso 60 kilos; la edad ósea era 13 años. Sin tratamiento, la paciente se mantenía bien; su maduración puberal era progresiva, no se apreciaba virilización de los genitales externos ni había hirsutismo. La menarquia ocurrió a los 12 años 3 meses, seguida de menstruaciones normales regulares, hasta los 13 1/2 años de edad en que se hicieron irregulares, escasas y espaciadas; desde esa época, la paciente notó progresivo hirsutismo, especialmente a nivel de las extremidades inferiores. Por estas razones y por su edad, en un Servicio de Ginecología se planteó el diagnóstico de ovario poliquístico. A los 16 años 9 meses la ecografía mostró un quiste de 4.5 cms. en el ovario derecho, recomendándose su intervención quirúrgica. Ante esta eventualidad la paciente regresó a consultar a los 17 años de edad midiendo 164 cm. y pesando 72 kilos. Tenía marcado hirsutismo de las extremidades, con vello en el labio superior y región submentoniana. El vello genital era de tipo adulto con prolongación en forma de rombo hacia el ombligo. Sus genitales externos eran normales. En la región del dorso había acné de moderada intensidad.

El control ecográfico mostró normalidad de los ovarios.

El estudio hormonal se detalla en las Tablas 1 al 4. En las cuatro pacientes la estimulación con ACTH se realizó inyectando Synacthen® 0,25 mg. IV en bolo, tomándose una muestra previa y otra 60 minutos después. La supresión

¹ Servicio de Genética, Depto. de Medicina, Hosp. J.J. Aguirre, Universidad de Chile y Clínica Las Condes.

² Servicio de Ginecología Infantil, Hosp. Luis Calvo Mackenna.

suprarrenal, se realizó con Dexametasona 0.5 mg. cada 6 horas durante dos días, tomándose la correspondiente muestra de sangre a las 8 A.M. del tercer día.

Tabla 1.
17 OH Progesterona Plasmática (ng/ml)

Paciente	Basal	Post ACTH	Post DEXA
AR	8.0	>10.0	0.95
MC	2.4	14.7	0.25
CD	15.4	20.5	0.96
CH	>20.0	>20.0	1.34

ACTH: Hormona Adrenocorticotrópica.
DEXA: Dexametasona.

Tabla 2.
Cortisol Plasmático (µg/dl)

Paciente	Basal	Post ACTH
AR	16.7	21.3
MC	20.2	35.4
CD	12.6	14.8
CH	7.4	8.2

Tabla 3.
Testosterona Plasmática (ng/ml)

Paciente	Basal	Pos ACTH	Post DEXA
AR	1.02	1.07	0.05
MC	0.65	0.65	-
CD	0.35	0.47	0.33
CH	0.63	0.59	-

Tabla 4.
Dehidroespiandrosterona Sulfato DHEA-SO₄
(ng/ml)

Paciente	Basal	Post ACTH
AR	2600	3300
MC		
CD	2200	2480
CH	500	940

El tratamiento con dexametasona 0.5 mg. a las 10 P.M., ha producido una regularización de sus menstruaciones, una disminución del acné y según la impresión de la paciente, un crecimiento mucho más lento del vello.

Caso 2. M.C. consultó a la edad de 8 1/2 por reciente aparición de desarrollo mamario y vello genital; su estatura era de 129 cms. y su peso 32.5 kilos; madurez esquelética equivalente a 10

años. En ausencia de otros síntomas y signos, su cuadro fue interpretado como pubertad normal, de iniciación temprana. Su menarquia ocurrió a los 10 1/2 años, y fue seguida de menstruaciones normales. Desde los 13 años de edad notó hirsutismo progresivo e irregularidades menstruales. El diagnóstico ginecológico fue de ovario poli-quístico, basado en las manifestaciones clínicas y la ecotomografía abdominal que mostró pequeños quistes ováricos. Tratada con clomifeno, no tuvo efectos. A la edad de 15 años la paciente medía 151.5 cms., pesaba 50 kilos, su presión arterial era 110/70 mm.Hg. Su hábito era femenino y la voz clara, tenía un marcado bozo en el labio superior y abundante vello grueso, pigmentado, en las extremidades y en la línea media abdominal.

El estudio endocrinológico se detalla en las Tablas 1 al 4.

La paciente está en tratamiento con dexametasona 0.5 mg. a las 10 P.M.

Caso 3. C.V. fue considerada normal al nacer; alrededor de los 6 meses de edad notaron leve hipertrofia del clitoris, que fue evaluada sin identificar la etiología ni indicar tratamiento. Su crecimiento ha sido siempre rápido. A los 6 años 8 meses su estatura era 121 cms. y su peso 22.5 kilos. Presentaba clitoromegalia de regular intensidad sin otras anomalías. Edad ósea 7 1/2 años. La testosterona plasmática de 0.25 ng/ml., la excreción urinaria de 17 ketosteroides de 2.7 mg. y de pregnantriol de menos de 0.2 mg. por 24 horas, no permitieron hacer un diagnóstico preciso, por lo que se recomendó reevaluación en 3 meses, pero la paciente consultó un año más tarde en otro servicio, donde esta vez los 17 ketosteroides estaban en 5.0 mg. por 24 horas, pregnantriol 0.6 mg. por 24 hrs., testosterona plasmática 0.6 ng/ml. y 17 hidroxiprogesterona (17 OHP) 7.9 ng/ml. El diagnóstico de HSRC de comienzo tardío era evidente y se inició tratamiento con cortisol.

A la edad de 8 años, a raíz del nacimiento de un hermano, afectado por una forma perdedora de sal de HSRC, la paciente regresó: Medía 129 cm. y pesaba 28.5 kilos. Su presión arterial era de 100/55 mm.Hg. y su edad ósea equivalía a 8 años 10 meses. Con la excepción de clitoromegalia de 2.0 x 1.0 cm., su examen físico era normal. El tratamiento con cortisol fue suspendido para realizar los estudios hormonales que se detallan en las Tablas 1 al 4, después de lo cual fue reinstituído. Su evolución ha sido satisfactoria.

Caso 4. C.H., previamente sana, pero su crecimiento ha sido considerado siempre acelerado. Desde los 4 1/2 años de edad los padres

notaron aumento de tamaño del clítoris y aparición de vello genital.

A la edad de 5 años medía 120 cms. y pesaba 24.3 kilos. Su P.A. era 90/55 mm. Hg. y su madurez esquelética equivalía a 8 años de edad. Presentaba escasos comedones en el dorso de la nariz; no tenía desarrollo mamario. Había vello genital tipo II y clitoromegalia de 2.5 x 1.0 cms. En la horquilla posterior se observaba mínima fusión de los labios menores.

Los estudios hormonales realizados se muestran en las Tablas I al 4.

La paciente está en tratamiento con cortisol cada 8 horas.

DISCUSION

Estos cuatro casos son demostrativos de la amplitud del espectro fenotípico de la HSRC, de iniciación tardía y de la dificultad para establecer su diagnóstico.

La 17 OHP es el indicador más sensible de la deficiencia de la 21 hidroxilasa, que impide la transformación de la 17 OHP en 11 desoxicortisol y la progesterona en desoxicorticosterona⁵. Con excepción de la paciente Nº 2, cuyo nivel plasmático de 17 OHP estaba sólo levemente aumentado, las otras tres se diferencian claramente de las normales; las respuestas al estímulo con ACTH, hicieron estas diferencias mucho más evidentes y la supresión suprarrenal con dexametasona fue normal en todas⁶.

Las cuatro pacientes tienen valores basales de cortisol plasmático dentro de lo normal, pero sólo una (caso 2) responde adecuadamente al estímulo de ACTH, lo que refleja por un lado una limitada capacidad de secretar cortisol y por otro, que las glándulas suprarrenales se mantienen en un estado de estimulación casi máxima.

Las manifestaciones relativamente atenuadas de estas pacientes en relación con aquellas portadoras de la forma clásica de HSRC, podrían ser explicadas por una producción relativamente ineficiente de andrógenos, como lo muestra la Tabla 3. Los valores basales de testosterona plasmática son normales en una paciente y sólo discretamente aumentados en las otras 3, sin que se modifiquen en forma significativa con el estímulo de ACTH.

El sulfato de dehidroepiandrosterona tampoco se muestra muy elevado en las 3 pacientes en que se determinó, y su incremento, después de la estimulación con ACTH es de moderada intensidad, de manera que no permite diferenciar con claridad los afectados de los normales.

Lo anterior permite suponer que la forma tardía de HSRC no es una enfermedad distinta,

sino el producto de una deficiencia de la 21 hidroxilasa parcial o menos severa que en la forma clásica⁷. La confirmación de ello ha sido posible mediante el estudio simultáneo de las concentraciones basales y pos-estímulo de ACTH de la hidroxiprogesterona como de los haplotipos HLA en familias con un caso índice de la forma clásica de la afección, descubriéndose así, individuos afectados desde el punto de vista bioquímico, pero sin manifestaciones clínicas⁸. Nuestro tercer caso es ilustrativo al respecto y ha sido motivo de otra presentación⁹. Esta paciente es portadora de una forma tardía, su hermano menor de la forma clásica perdedora de sal y su padre de la forma críptica o silente.

Esta variabilidad clínica puede ser explicada por la existencia de alelos múltiples¹⁰, que serían el producto de distintos tipos de mutación del gen o de diferente magnitud de la misma. Los distintos alelos podrían ser denominados normal, clásico y variante; estos últimos podrían ser, como se mencionó, de diverso tipo o grado. Como la deficiencia de la 21 hidroxilasa se hereda como rasgo autosómico recesivo, los afectados por la forma clásica serían homocigotos clásico-clásico, en tanto, que los de las formas tardías, serían compuestos genéticos formados por la combinación del alelo clásico con uno variante.

La HSRC de iniciación tardía o atenuada, debe ser sospechada en niños de ambos sexos con crecimiento acelerado y edad ósea avanzada, en casos de aparición precoz de vello sexual o acné, pubertad temprana y clitoromegalia o crecimiento peneano sin el correspondiente desarrollo testicular. Durante la pubertad o después, esta condición puede manifestarse por hirsutismo, acné severo, amenorrea, irregularidades menstruales o infertilidad¹¹.

RESUMEN

Se presentan cuatro pacientes de sexo femenino, de 5 a 15 años de edad con HSRC de manifestación tardía. Una consultó por pubarquía precoz, una por hirsutismo post menárquico y dos por clitoromegalia. Todas tenían niveles plasmáticos de 17 OHP sobre 2 ng/ml., los que sobrepasaron los 10 ng/ml. con el estímulo de ACTH.

El cortisol plasmático basal fue normal en las cuatro, pero tres de ellas tuvieron respuestas disminuidas a ACTH. La testosterona y la DHEA sulfato, no aportaron información para el diagnóstico.

REFERENCIAS

- ¹ *Bondy P.K.*: The adrenal cortex. En Bondy Pk y Rosenberg LE (Ed) *Metabolic control and disease*. pag. 1427-1499, WB Saunders, Philadelphia 1980.
- ² *Bongiovanni A.M., Rutoo A.W.*: The adrenogenital Syndrome. *New Engl. J. Med.* 268: 1283, 1342, 1391, 1963.
- ³ *Newmark S., Dluhy R.G., Williams G.H., Pocho P., Rose I.I.*: Partial 11 and 21 hydroxylase deficiencies in hirsute women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 127: 594, 1977.
- ⁴ *Blankstein J., Faiman C., Reyes F.L., Schroeder M.L., Winter J.S.*: Adult-onset familial adrenal 21-hydroxylase deficiency. *Am. J. Med.* 68: 441, 1980.
- ⁵ *Franks R.C.*: Plasma 17-Hydroxiprogesterone, 21-deoxycortisol and cortisol in congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39: 1099, 1974.
- ⁶ *New M.L., Lorenzen F., Herney A.J., Kohn B., Oberfield S.E., Pollack M.S., Dupont B.O., Stoner E., Levy D.J., Pang S., Levine L.*: Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: Hormonal reference data. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57: 320, 1983.
- ⁷ *Migeon C.J., Rosenwaks Z., Lee P.A., Urban M.D., Bias W.B.*: The attenuated form of Congenital adrenal hyperplasia as an allelic form of 21-Hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 51: 647, 1980.
- ⁸ *Levine L.S., Dupont B., Lorenzen F., Pang S., Pollak M., Oberfield S., Kohn B., Lerner A., Cacciani E., Mantero F., Cassio A., Scaroni C., Chiumello G., Rondanini G.F., Gargantini L., Biovannelli G., Virdis R., Bartolotta E., Migliosi C., Pinto C., Tato L., Barboni F., New M.L.*: Cryptic 21-hydroxylase deficiency in families of patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51: 1316, 1980.
- ⁹ *Youlton R.*: Hiperplasia suprarrenal congénita (HSR). Tres formas clínicas en una familia. (Enviado a publicación).
- ¹⁰ *Mc Kusto V.A.*: Phenotypic diversity of human diseases resulting from allelic series. *Am. J. Hum genet.* 25: 446, 1973.
- ¹¹ *Emans S.J., Grace E., Fleischnick E., Mansfield M.J., Crigler J.F.*: Detection of late onset 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia in adolescents. *Pediatrics* 72: 690, 1983.